Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Jores.

Über Lebervergrößerungen

Eine Untersuchung zur Frage der Leberhypertrophie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel.

Vorgelegt von
PAUL LÜBBERS
aus Lübeck.

KIEL 1935.

Nr. 86

Rektoratsjahr 1934/35

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jores

Zum Druck genehmigt: Prof. Dr. R. Schröder, Dekan

Aus dem Sektionsmaterial des Pathologischen Instituts der Universität Kiel veröffentlichte *Witte* in seiner Dissertation einen Fall von hypertrophischer Leberzirrhose. Die Feststellung, daß in diesem Fall die Vergrößerung der Leber sich keinesweg aus einer Vermehrung ihrer mesenchymalen Bestandteile allein erklären lasse, sondern daß eine Vermehrung auch des Leberparenchyms mitspielen müsse, gab die Veranlassung, in einer Reihe von Fällen, in denen sich auf dem Sektionstisch eine sehr schwere und große Leber fand, zu untersuchen, ob diese Lebervergrößerungen auf eine Leberhypertrophie zurückzuführen seien.

Unter dem Begriff Leberhypertrophie sei verstanden jede Vermehrung der Gesamtmasse des Leberparenchyms über die Norm — sei sie hervorgerufen durch eine Vergrößerung der Einzelzelle, sei sie bedingt durch eine Vermehrung der Gesamtzahl normal großer Zellen, oder liege eine Kombination dieser beiden Arten vor. Nicht als Leberhypertrophie anzusehen ist Parenchyvermehrung auf Grund autonomen Wachstums (Leberadenom). Auch auf degenerativer Vergrößerung der Einzelzelle resp. auf Ablagerung von Speicherstoffen in den Leberzellen wie Fett, Glykogen, Eiweiß beruhende Lebervergrößerung ist nicht als durch Hypertrophie bedingt aufzufassen. Daß durch Speicherung ganz beträchtliche Organvergrößerungen hervorgerufen werden können, zeigt sehr eindrucksvoll das Bild der von *von Gierke* beschriebenen Hepato - nephromegalia glykogenika, die auf dem Fehlen des glykogenolytischen Fermentes in den befallenen Organen beruht, und in einem Fall eine Vergrößerung der Leber auf das Dreifache der Norm hervorrief.

Auch bei dem Diabetes mellitus führt die Glykogenspeicherung häufig zu einer Vergrößerung der Leber.

Ob sich an den mesenchymalen Bestandteilen der Leber irgendwelche Veränderungen nachweisen lassen, — wie Bindegewebsvermehrung oder zellige Infiltration — oder ob der normale Zusammenhalt zwischen mesenchymalen und parenchymalen Elementen gestört ist, — nach Art der Dissoziation —, oder ob das Parenchym nicht den normalen Aufbau zu Bälkchen und Läppchen zeigt, spielt für die Frage der Leberhypertrophie selbst keine Rolle.

Die Feststellung der Leberhyertrophie muß sich stets auf den makroskopischen und mikroskopischen Befund zusammen gründen.

Ausgangspunkt aller Betrachtungen ist das normale Organ. Die Lebergröße und Lebermasse zeigt schon normalerweise einen weiten Spielraum. Sie ist abhängig von Größe und Konstitiution des Menschen, und schwankt auch beim Einzelnen je nach Kräfte- und Ernährungszustand. — Als Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen wird allgemein 1500 bis 1600 g angegeben. Besser ist es wohl, das Lebergewicht mit 2,3% bis 2,7% des Gesamtgewichtes anzunehmen. Der Wert solcher Zahlen ist jedoch nicht zu hoch einzuschätzen.

Auch die Durchschnittsgröße der normalen Leberzelle ist von verschiedenen Seiten bestimmt worden. So gibt *De Leeuw*, der sehr ausgedehnte Untersuchungen auf diesem Gebiet angestellt hat, die Länge mit 20 bis bis 24 μ, die Breite mit 16 bis 20 μ an. *Henle* fand 16 μ und Stoehr 18 bis 26 μ als Durchschnittsmasse. Also schon die als Durchschnittswerte von den verschiedenen Autoren angegebenen Masse zeigen eine erhebliche Differenz. Noch weniger eindeutig sind die Angaben über die Größe der Acini. *Hollefeld* bestimmte den Durchmesser mit 1,2 mm, *Vierordt* die Länge mit 1,1 bis 2,3 mm, die Breite mit 0,8 bis 1,5 mm.

Während die lokalen hypertrophischen und hyperplastischen Prozesse in pathologisch veränderten Lebern in der Literatur eine eingehende Würdigung erfahren haben, findet sich dort über eine Zunahme des Gesamtparenchyms der Leber recht wenig.

Daß es — allerdings sehr selten — eine allgemeine einfache Leberhypertrophie gibt, ist von mancher Seite bestätigt. So weisen *Birch-Hirschfeld, Ohrt* und *Roeßle* auf das Vorkommen einfacher Leberhypertrophie bei gesunden Menschen, meist kräftigen Männern aus den schwer arbeitenden Volksschichten, hin. Sie ist nach *Roeßle* meist mit Herzhypertrophie vergesellschaftet, und wird als Arbeitshypertrophie, infolge gesteigerten Glykogenumsatzes, gedeutet.

Sowohl die Leberzellen als auch die Acini erwiesen sich in diesen Fällen als sehr groß. Als begleitendes Merkmal fand *Roeßle* eine Verdickung der Gitterfasern und ihre Umwandlung in kollagene Fasern. Beides führt er auf Änderung der Gewebsspannung zurück.

Abnorm große, sonst unveränderte Lebern bei kleinen Kindern sind nach *Schwalbe* als Hemmungsmißbildungen, nämlich als Folgen des Ausbleibens natürlicher Involution, aufzufassen.

Noch spärlicher sind in der Literatur die Beiträge zur Frage der Leberhypertrophie bei pathologisch veränderten Lebern.

Die Lebervergrößerungen bei den verschiedenen Zirrhoseformen finden im allgemeinen ihre Erklärung so, daß zu dem Leberparenchym, — mag dieses noch seinen ganzen ursprünglichen Bestand gewahrt haben, mag es schon Verluste erlitten haben —, eine oft erhebliche Menge neugebildeten Bindegewebes hinzukommt, das die Vergrößerung des Organs bedingt. Oder aber man nimmt an, — und das gilt besonders für die sogenannte hypertrophische Form der Laennecschen Zirrhose —, die Zirrhose habe sich in einer von vornherein vergrößerten Leber (Fettleber, Diabetikerleber) entwickelt. Jedoch sprach *Hanot* gerade bei dieser Form von der Möglichkeit, daß eine besondere Reaktionsweise der Leberzellen, eine Neigung zur

Hyperplasie vorliege und zur Erklärung der Lebervergrößerung herangezogen werden könne. Dieser Ansicht schloß sich auch *Hayami* an.

Bei den glatten, hämangiotoxischen Formen der hypertrophischen Zirrhosen kommt nach *Roeßle* die Zunahme des Bindegewebes deshalb so deutlich als Vergrößerung des ganzen Organs zum Ausdruck, weil einerseits das Leberparenchym nur geringe, oder homolog ausgeglichene, oder auch gar keine Verluste erlitten habe, andererseits das Bindegewebe nicht die Neigung zu narbiger Schrumpfung zeige. Er gibt jedoch die Möglichkeit selbst einer Vermehrung des Parenchyms zu, wobei er es ganz dahingestellt sein läßt, ob diese Vermehrung des Parenchyms auf den rein formativen Reiz irgend eines Giftes zurückzuführen, oder ob sie als Regeneration im Überschuß aufzufassen sei. Er betont aber, daß die Beweise für derartige Anschauungen noch zu erbringen wären.

Die bei den chronischen Myelosen und Lymphadenosen zu findende, oft außerordentlich hochgradige Vergrößerung der Leber, — das Organ wiegt bis zu 10 kg —, wird auf die in der Leber auftretenden Anhäufungen myeloischer oder lymphatischer Zellen zurückgeführt.

Beim Studium der Zirrhose und anderer Affektionen, die mit Verlust von Leberparenchym einhergehen, fanden die Untersucher Anzeichen von lokaler Hypertrophie, — die als kompensatorisch aufgefaßt wurde. Als charakteristischer Befund gelten: Größe der Leberzellbalken und Größe der Leberzellen. Auch gehäuftes Auftreten zweikerniger Zellen und von Kern- bzw. Zellteilungserscheinungen, als Zeichen lebhafter Zellneubildung, deuten auf den Vorgang der Hypertrophie, — wenigstens sofern gleichzeitig Zeichen erhöhten Zelluntergangs fehlen. *Adler* beschrieb einen besonderen Zelltyp, — sogenannte „helle Zellen", Zellen mit sehr hellem großem Plasmaleib und häufig zwei Kernen, — der sich oft in hypertrophischen Partien finden soll. All diese Befunde finden jedoch keine eindeutige Beurteilung. So hält z. B. *De Leeuw* eine besondere Größe der Leberzellen bei Zirrhose für rein toxisch bedingt, und *Roeßle* sieht in dem Auftreten vieler zweikerniger Zellen den Ausdruck einer gesteigerten funktionellen Beanspruchung.

Es wird schwer sein, auf Grund dieser Kriterien allein bei pathologisch veränderten Lebern eine Vermehrung des Leberparenchyms zu beweisen, da bei diesen die Veränderungen des Parenchyms selbst selten eindeutig gerichtet sind, sondern sich neben normalem Verhalten der Zellen Hypertrophie und Atrophie vorfindet.

Da sich andererseits auch im Tierexperiment keine eindeutigen Anhaltspunkte dafür ergeben hatten, daß irgendwelche Stoffe auf das Leberparenchym im Sinne eines rein formativen Reizes wirkten, — was angesichts schon der Schwierigkeit, experimentell eine echte Zirrhose zu erzeugen, nicht Wunder nehmen darf — glaubte man sich im allgemeinen nicht berechtigt, bei vergrößerten, aber pathologisch veränderten Lebern eine Hypertrophie des Leberparenchyms annehmen zu dürfen.

Zur gerechten Beurteilung dieser Fälle ist jedoch die andere Fragestellung erforderlich: Sind die Veränderungen des mesenchymalen Leber-

bestandteiles angetan, die Vergrößerung der Leber zu erklären? Ist dies nicht der Fall, findet sich noch dazu beim Vergleich ein Überwiegen der lokalen Hypertrophien über die Atrophien, so können wir eine Vermehrung des Gesamtparenchyms der Leber wohl annehmen. Dabei wird die Frage, ob diese Hypertrophie der anderen Organveränderung koordiniert oder subordiniert, oder ob sie als Nebenbefund aufzufassen ist, erst in zweiter Linie aufgeworfen. Sie wird oft nicht zu entscheiden sein.

Die subjektive Komponente in der Beurteilung der Befunde findet sich grundsätzlich auch in der Deutung aller anderen Kriterien der Hypertrophie, — so z. B. wenn die Größe der Einzelzelle als toxisch bedingt angesehen wird. Auch wäre es bei einseitiger Betrachtung nur des Leberparenchyms, und nicht zugleich des Verhältnisses von Mesenchym zu Parenchym unmöglich, gerade bei Zirrhosen, bei denen normaler Läppchenbau nicht besteht, diejenigen Fälle zu erfassen, in denen sich nur numerische Hypertrophie findet. Das Vorkommen solcher Fälle a priori zu leugnen, liegt keine Veranlassung vor, da wir weder die Gründe, die zu einer Vermehrung des Parenchyms führen, noch die Bedingungen, unter denen diese Vermehrung jeweils durch Hypertrophie oder durch Hyperplasie bewerkstelligt wird, kennen. Wenn bei einfachen Hypertrophien durchweg Vergrößerung der Einzelzelle beschrieben wurde, so mag bei erkrankten Lebern sowohl der die Zelle treffende Reiz als auch ihre Reaktionsweise eine andere sein.

Unter diesen Gesichtspunkten untersuchte ich die mir zur Verfügung stehenden Fälle von großen Lebern.

Die den Lebern entnommenen Gewebsstückchen wurden in Formalin oder Jores-Formalin oder Alkohol gehärtet, oder einer Pikroform- oder Helly-Härtung unterzogen.

Die Herstellung der Schnitte erfolgte entweder als Gefrierschnitte, oder nach Einbettung in Paraffin. Von jedem Fall wurden Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, ferner Reaktionen auf Fett und Eisen angestellt. Das Bindegewebe kam durch verschiedene Methoden zur Darstellung: Azanfärbung am einfachen oder trypsinverdauten Präparat, oder van Gieson-Färbung. Außerdem wurden in einigen Fällen die Schnitte panoptisch gefärbt.

Messungen der Zell- und Acinusgrößen habe ich nicht vorgenommen. — Die Fehlerquellen bei der Acinusmessung wie auch der Spielraum der als Durchschnittsmasse angegebenen Werte sind zu beträchtlich, als daß solche Messungen wertvolle Anhaltspunkte böten. Denn Vergrößerungen des Acinus, die die Variationsbreite des als normal angenommenen überschreiten, sind auch ohne feinere Maßmethoden wahrzunehmen. Gegen eine Messung der Einzelzelle sind ähnliche Einwände zu erheben. Auch ist dort, wo neben Hypertrophie eine Atrophie besteht, der Wert der Messungen für die Beantwortung unserer Frage illusorisch, da die Feststellung des Verhältnisses von Hypertrophie zu Atrophie auf dem Wege der Zellmessung nicht erfolgen kann.

Die Untersuchung der Fälle ergab folgendes:

Erster Fall.

Sektionsnummer: 65/33. Geschlecht: weiblich. Alter: 37 Jahre.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Linksseitiges metapneumonisches Pleuraempyem. Resektion der 7. Rippe und Drainage der Pleurahöhle. Nach anfänglicher Besserung des Befindens stellt sich am 10. Tag nach der Resektion ein plötzlicher schwerer, hochfieberhafter Infekt ein. Die Operationswunde reizlos, Blutkultur steril. 27 000 Leukozyten, leichte Milzschwellung, sonst kein Organbefund. Der Infekt ist als wahrscheinlich grippös anzusehen. Exitus infolge Versagens des Herzens 4 Tage nach Auftreten des Infekts, 30 Tage nach Beginn der Pneumonie.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

Klinische Diagnose: Metapneumonisches Pleuraempyem links. Hirnabszeß? Meningitis?

Anatomische Diagnose: Status nach Rippenresektion wegen linksseitigen Pleuraempyems. Abgesacktes Empyem an der Vorderseite des rechten Oberlappens. Fibrinös eirige Pleuritis links. Septische Milzschwellung. Zahlreiche kleinste Abszesse in beiden Nieren. Sero-fibrinöse, etwas eitrige Perikarditis. Trübe Schwellung der Leber. Gallensteine. Papillom des linken Ovars.

Mikroskopisch: Nieren: In der Rinde kleine rundliche Herde mit reichlicher Anhäufung von Lympho- und Leukozyten, noch keine deutliche Einschmelzung.

Linkes Ovar: Die Geschwulst erweist sich als gutartiges Papillom.

Allgemeinbefund: Mittelgroße weibliche Leiche von mittelgroßem Körperbau und leidlichem Ernährungszustand.

Organbefund: Milz deutlich vergrößert, ziemlich weich. Auf der Schnittfläche ist die Zeichnung verwaschen, die Pulpa trüb vorquellend und abstreifbar.

Die Leber ist deutlich geschwollen. Auf der Schnittfläche ist die Läppchenzeichnung deutlich und regelrecht. Die Farbe der Schnittfläche ist blaß gelblichbräunlich, deutlich getrübt. Das Gewicht der Leber beträgt 2070 g. Ihre Länge ist 32 cm, davon entfallen 14,5 cm auf den linken Lappen. Größte Breite 19 cm.

Mikroskopischer Befund der Leber.

(Rechter und linker Lappen).

H.—E.: Läppchenzeichnung ist deutlich zu erkennen. Die Acini sind groß, ihr peripheres Drittel ist verfettet. In dieser Zone sind die Zellen vorwiegend groß, rund, hellblasige große Tropfen enthaltend, mit randständigem Kern.

Die Leberzellbalken liegen sehr dicht aneinander. Kapillarspalte lassen sich nur sehr spärlich in einigen Partien erkennen. Doch ist ihr Verlauf durch die Kupfferschen Zellen, deren Kerne bisweilen groß sind, und durch einen erheblichen Gehalt an — reihenweise gelagerten — Leukozyten und Lymphozyten ersichtlich. Erytrozyten finden sich in den wenigen Bezirken, wo sich Kapillarspalte erkennen lassen, in geringer Menge.

Die Leberzellen sind durchschnittlich groß, jedoch nicht über die Norm vergrößert. In allen Zonen der Acini lassen sich vereinzelt kleine Zellen nachweisen. In den zentralen und intermediären Zonen liegen, regellos verstreut, auch sehr große, hyertrophische Zellen, nicht in bedeutender Anzahl.

Ein Teil der Leberzellen hat zwei Kerne. Häufig finden sich Zellen mit außerordentlich großem, chromatinreichem Kern. Diese großen Kerne sind durchaus nicht immer an besonders große Zellen gebunden. Das Proto-

plasma der Leberzellen ist stark gekörnt, und enthält, vor allem in den zentralen Acinuszonen, körniges, bräunliches Pigment.

Die Zentralvenen zeigen keine Erweiterung. Das periportale Bindegewebe ist sehr erheblich zellig infiltriert. Die Infiltrationen sind gegen das Leberparenchym scharf abgegrenzt, und gemäß der Form der Glissonschen Dreiecke meist spitz auslaufend, selten von rundlicher oder ovaler Form. In der bindegewebigen Grundlage sind vorwiegend Lymphozyten, zum Teil auch polymorphkernige Leukozyten eingelagert.

Fettfärbung: Es zeigt sich die schon im H.-E.-Präparat kenntliche Verfettung des peripheren Acinusdrittels. Meist füllt ein großer Fetttropfen, bisweisen mehrere kleine, die Leberzelle. Die Kupferschen Sternzellen sind nicht verfettet. Das im größten Teil des Acinus vorhandene Pigment erweist sich durch seine Färbbarkeit als Lipofuscin. Zu einem kleinen Teil liegt auch im Zentrum der Läppchen eine, allerdings geringgradige, kleintropfige Verfettung vor.

Eisenreaktion: Kein Eisen.

Bindegewebsdarstellung (Azanfärbung des trypsinverdauten Präparates): Eine Vermehrung des intralobulären Bindegewebes besteht nicht. Eine ganz geringgradige Vermehrung des periportalen Bindegewebes, die ihren Ausdruck in der Verlängerung einiger Glissonscher Dreiecke findet, ist zu erkennen.

Panoptische Färbung: Die Leberzellen sind durchschnittlich normal groß, jedoch kleiner als in den H.-E.-Präparaten. Sie zeigen eine auffallend starke Körnelung des Protoplasmas, enthalten bisweilen dunkelblau gefärbte kleine Klumpen. Die Kapillaren sind weiter als in den H.-E.-Präparaten, von normaler Weite. Die Kupfferschen Sternzellen sind deutlich dargestellt, groß, zum Teil geschwollen. Sie enthalten bisweilen kleinste braunschwarze Tröpfchen. Die Sternzellen sind meist von den Leberzellen abgelöst, so daß perikapilläre Spalträume zutage treten. Diese Loslösung der Endothelien ist in verschiedenen Bezirken verschieden stark, manchmal sehr hochgradig. In diesen Partien hat sich auch stellenweise der Zusammenhang der Leberzellen untereinander gelöst, so daß ein völlig unübersichtliches Bild entsteht. Doch sind derartig veränderte Bezirke nur von kleinem Ausmaß und selten zu finden. Das Verhalten des periportalen Bindegewebes und der Grad der Verfettung sind dieselben wie in den H.-E.-Präparaten.

Beurteilung des mikroskopischen Befundes:

Allen Präparaten gemeinsam ist die periphere und die in geringem Ausmaß auftretende zentrale Verfettung der Acini. Diese Verfettung mag die Größe der Acini im Sinne einer leichten Vergrößerung beeinflussen.

Außerdem findet sich in allen Schnitten die hochgradige Infiltration des periportalen Bindegewebes. Sie ruft auf den ersten Blick den Eindruck einer lymphatischen Leukämie hervor, jedoch die Beteiligung auch leukozytärer Elemente weist in andere Richtung. Die Infiltration des periportalen Bindegewebes ist als Ausdruck einer besonderen Reaktionsweise der Leber auf den schweren Allgemeininfekt, der vorgelegen hat, aufzufassen.

Derartige Reaktionsweisen sind oft beschrieben worden. Sie treten nach *Kahlhorst* bei Entzündungen im Quellgebiet der Pfortader, ferner bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, so auch bei Sepsis, auf. (In diesem Fall zeigen die weiche Milzschwellung und die multiplen Nierenrindenabszesse einen septischen Prozeß an). Nach *Kahlhorst* beteiligen sich an der Infiltration bei akuten Vorgängen vorwiegend Leukozyten, bei chronischen hauptsächlich Lymphozyten. Doch wird dieser Befund von *Kettler*, der Untersuchungen an sehr umfangreichem Material vornahm, bestritten. Nach ihm überwiegen stets die Lymphozyten. Übrigens weist *Kettler* auf das häufige Auftreten hochgradiger periportaler Infiltrationen gerade bei metapneumonischem Pleuraempymen hin.

In den verschiedenen Präparaten nicht eindeutig ist der Befund in Hinblick auf die Größe der Leberzellen und auf den Zusammenhalt der mesenchymalen und der parenchymalen Leberelemente.

Die H.-E.-Präparate, beiden Leberlappen entnommen, zeigen durchschnittlich ein wenig größere Leberzellen als die auch beiden Lappen entnommenen panoptisch gefärbten Präparate. Ein Lösung des Parenchym-Mesenchymzusammenhaltes ist in den panoptisch gefärbten Schnitten deutlich, in anderen, — vielleicht wegen des engen Aneinanderliegens der Zellbalken —, nicht zu erkennen. Die Kupfferschen Sternzellen sind in den panoptisch gefärbten Präparaten zum Teil größer als in den H.-E.-Präparaten, wo sie jedoch auch groß sind.

Diese Differenzen — zumal sowohl die panoptisch gefärbten als auch die H.-E.-Präparate beiden Leberlappen entnommen sind — legen den Gedanken nahe, daß sie als Kunstprodukte durch verschiedene Behandlung der Präparate anzusehen sind.

Aber die Gewebsstückchen sind sämtlich in Formalin gehärtet. Außerdem spricht gegen diese Auffassung, daß in den panoptisch gefärbten Präparaten die Leberzellen etwas kleiner, die Kupfferschen Sternzellen aber nicht kleiner, zum Teil sogar größer als in den H.-E.-Präparaten sind. Eine Entquellung der Leberzellen durch präparatorische Maßnahmen, — die auch zu einer Loslösung der Kupfferschen Sternzellen führen könnte —, müßte logischerweise auch von einer gleichsinnigen Veränderung der Sternzellen begleitet sein, keinesfalls jedoch von einer Vergrößerung.

Die Lösung der Sternzellen ist also nicht als Kunstprodukt anzusehen. *Roeßle* hält solche Lösungen für intravital entstanden. Er sieht in ihnen eine Ausdrucksform einer serösen Hepatitis. Er beschreibt, daß bei den leichten Graden der Leib der Sternzellen noch mit den Leberzellen in Verbindung, die Ausläufer abgehoben seien, jedoch alle Grade bis zur vollkommenen Dissoziation zu beobachten seien, und weist auf die Bedeutung dieser Veränderungen für die Genese der Zirrhose hin.

Die Erscheinung dieser serösen Hepatitis (das perikapilläre Oedem) tritt meist diffus auf, wird jedoch, gerade bei septischen Prozessen, auch als fleckenweise auftretend beschrieben.

Es besteht die Möglichkeit, daß diese Veränderungen im vorliegenden Falle tatsächlich nur herdweise bestehen, oder aber, daß sie auch

anderen Orts vorliegen, aber wegen des engen Aneinanderliegens der Zellbalken nicht in Erscheinung treten.

Die Leberzellen sind durchschnittlich nicht über die Norm vergrößert, jedoch in vielen Präparaten groß. Ob an dieser Größe eine trübe Schwellung beteiligt ist, läßt sich nach dem mikroskopischen Befund nicht entscheiden, ist aber nach dem makroskopischen Bild nicht unwahrscheinlich. Man kann auch an eine Kompensation für die durch die Verfettung wohl weitgehend außer Funktion gesetzte Acinusperipherie denken. Verstreut liegende sehr große Zellen sind als hypertrophisch anzusprechen, doch berechtigt ihr Vorkommen wegen ihrer spärlichen Anzahl, und weil sich auch vereinzelt kleine Zellen finden, nicht dazu, von Hypertrophie des Lebergewebes zu sprechen. Ob die auffallende Größe vieler Kerne als Zeichen gesteigerter Zellfunktion gedeutet werden darf, ist nicht zu entscheiden.

Der reiche Gehalt der Kapillaren an weißen Blutzellen ist durch die im Leben nachgewiesene hochgradige Leukozytose bedingt. Schwellung der Kupfferschen Sternzellen wird von *Dietrich* als Reaktion auf Allgemeininfekte angesehen. Auch eine Vermehrung des periportalen Bindegewebes beschrieb er als Folgezustand bei Infekten, und zwar deutet er sie im Sinne einer Erschöpfung der Reaktionsfähigkeit.

Epikrise.

Es handelt sich um die Leber einer mittelgroßen Frau in leidlichem Ernährungszustand. Das normale Lebergewicht wäre, bei Zugrundelegung des prozentualen Lebergewichts von 2,5% des Gesamtgewichts und bei Annahme eines Gesamtgewichts von 65 kg, mit ungefähr 1600 g zu bestimmen. Die mittelstarke Verfettung, zusammen mit der hochgradigen Zellinfiltration, vermögen die Gewichtsvermehrung von ca. 400 g. — auch ohne Bewertung eines wenigstens lokalen perikapillären Oedems und einer trüben Schwellung, — wohl zu erklären. Die ganz geringe Bindegewebsvermehrung spielt für die Gewichtsvermehrung keine Rolle.

Die Berechtigung, eine Hypertrophie des Leberparenchyms anzunehmen, liegt nicht vor.

Zweiter Fall.

Sektionsnummer: 474/33. Geschlecht: männlich. Alter: 26 Jahre.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

Klinische Diagnose: Staphylo- und Streptokokkensepsis. Kniegelenksempyem links.

Anatomische Diagnose: Fall von Sepsis. Empyem des linken Kniegelenks, multiple Infarkte und Abszesse in beiden Lungen. Pulpaschwellung der Milz. Trübe Schwellung der Leber.

Allgemeinbefund: Mittelgroße männliche Leiche von schlankem Körperbau, in gutem Ernährungszustand.

Organbefund: Milz: Gewicht 151 g. Größe: 27×9×3,5 cm. Auf der Schnittfläche blaß graurote Farbe, verwaschene Zeichnung, abstreifbare Pulpa.

Leber: Gewicht 2075 g. Größe: 27×21×8 cm. Auf der Schnittfläche ist die Läppchenzeichnung verwaschen. Farbe dunkel graubraun, trübe. Gallenblase enthält reichlich dunkelolivgrüne fadenziehende Flüssigkeit. Gallenwege durchgängig.

H.-E.: Die Acini sind unscharf begrenzt, ihre Größe überschreitet nicht die Norm. Zentralvenen und Kapillaren sind nicht erweitert, die Kapillaren deutlich sichtbar. Der Blutgehalt des Gewebes ist regelrecht.

Eine Bindegewebsvermehrung findet sich nicht. Ein Teil der Glissonschen Dreiecke zeigt zellige Infiltration wechselnden, meist mäßigen Grades, — neben vorwiegend Lymphozyten auch polmorphkernige Leukozyten. Viele Dreiecke sind frei von Infiltrationen.

Die Leberzellen sind durchweg recht groß, ohne jedoch die Variationsbreite des Normalen zu überschreiten. Sie besitzen sehr dichtes, fast homogenes Protoplasma; die Kerne sind chromatinreich, oft groß.

Bisweilen finden sich sehr breite Leberzellbalken, in denen zwei oder mehr Leberzellen nebeneinander liegen. Doch treten sie, — wie auch Bezirke mit kleinen, atrophischen Leberzellen —, im Gesamtbild zurück. Die Grenzen der Leberzellen gegen einander sind besonders dort, wo sich breitere Zellbalken finden, schwer zu erkennen.

Die Leberzellen enthalten in den zentralen Partien geringe Mengen braunen, körnigen Pigments. In kleinen Herden ist die Kernfärbbarkeit des Gewebes, der Parenchym- wie Mesenchymzellen mangelhaft oder aufgehoben. (Postmortale Veränderung).

Die Kupfferschen Sternzellen sind großenteils normal groß, seltener geschwollen. Das Gewebsgefüge ist vorwiegend regelrecht, nur hier und dort finden sich kleinere Bezirke, die eine Lösung der Sternzellen von den Leberzellen, zum Teil auch der Leberzellen untereinander aufweisen.

In den alkoholfixierten Präparaten tritt eine Ablösung des Kapillargerüsts vom Parenchym weitgehend in Erscheinung. An allen Zellen, so auch an den Gallengangsepithelien, sind Schrumpfungserscheinungen bemerkbar.

Fettfärbung: Die Leberzellen enthalten Fett in Form kleiner bis kleinster Tröpfchen. Die Verfettung ist insgesamt sehr gering, diffus, ohne bestimmte Lokalisation, in einzelnen Partien wechselnde Intensität zeigend. Größere Fettropfen finden sich nur vereinzelt.

Weiter weist ein Teil der Gallengangsepithelien Fettröpfchen auf. Auch ist die Wand einiger kleinerer Gefäße der Glissonschen Dreiecke verfettet.

Eisenreaktion: Die Leberzellen enthalten in geringer Menge kleinste Körnchen eisenhaltigen Pigmentes. Ein Teil der Kupfferschen Sternzellen, und zwar sowohl der normal großen wie der geschwollenen, zeigt diffuse Blaufärbung.

Bindegewebsdarstellung (Azankernfärbung): Das periportale Bindegewebe ist nicht vermehrt; bisweilen finden sich verdickte Radiärfasern.

Kleine blaugefärbte amorphe Fleckchen von ungefähr Kerngröße scheinen in Leber- wie Sternzellen zu liegen. Doch zeigt sich auch Lagerung eines Fleckens in zwei benachbarte Leberzellen, die Zellgrenze überschreitend, so daß die intrazelluläre Lagerung unwahrscheinlich ist.

Beurteilung des mikroskopischen Befundes.

Die Infiltration eines Teiles der Glissonschen Dreiecke ist ebenso wie die herdweise geringe Dissoziation auf den Allgemeininfekt — es bestand eine Sepsis — zurückzuführen.

Die in den alkoholfixierten Präparaten zutage tretende hochgradige Lösung des Kapillargerüstes vom Parenchym ist durch Schrumpfung der Gewebselemente beim Fixationsprozeß hervorgerufen; denn Schrumpfungserscheinungen lassen sich an allen Zellen, so auch an den Gallengangsepithelien, nachweisen.

Die Verfettung ist sehr gering. Das in den Leberzellen enthaltene Pigment ist teils Lipofuscin, teils eisenhaltiges Pigment. Der Eisengehalt der Leber und Sternzellen deutet eine Störung im Eisenstoffwechsel an (Sepsis).

Die in den azangefärbten Präparaten sichtbaren blauen Fleckchen sind, da sie einerseits umschrieben sind, andererseits doch die Grenze der Zelle überschreiten können, als Kunstprodukte anzusehen.

Da der makroskopische Befund der Leber eine trübe Schwellung anzeigt, das Krankheitsbild der Sepsis eine solche nicht unwahrscheinlich macht, auch der mikroskopische Befund mit geringer herdförmiger Dissoziation und teilweiser Schwellung der Sternzellen für eine Beteiligung der Leber an dem Allgemeininfekt spricht, so mag auch die Größe der Leberzellen als durch trübe Schwellung bedingt angesehen werden. Mikroskopisch lassen sich die Kriterien der trüben Schwellung an den fixierten Präparaten nicht ersehen.

Epikrise.

Es handelt sich um die Leber einer mittelgroßen schlanken männlichen Leiche in gutem Ernährungszustand. Bei Annahme eines Gesamtgewichtes von ca. 65 kg und eines prozentualen Lebergewichtes von 2,5% wäre das normale Lebergewicht auf ungefähr 1600 g anzusetzen. Die Erhöhung des Gewichts um 400 bis 500 g findet in der Annahme einer trüben Schwellung eine Erklärung. Eine Leberhypertrophie besteht nicht.

Dritter Fall.

Sektionsnummer: 256/33. Geschlecht: weiblich. Alter: 67 Jahre.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Anamnese und Befund liegen nicht vor. Zum Verlauf ist angegeben, daß ante exitum Symptome einer Allgemeinintoxikation vorlagen, deren Ursache man in der bestehenden Pyometra sah.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

Klinische Diagnose: Inoperables Uteruscа. (Corpus) Struma colloides. Spondylarthrose. Arteriosklerose.

Anatomische Diagnose: Chronisch rekurrierende Endokarditis der Aortenklappe mit Stenose und Insuffizienz des Ostiums. Hypertrophie und Dilatation des linken Herzventrikels. Schrumpfnieren. Allgemeine Arteriosklerose. Kleine Schwielen im Myokard. Carcinom des Corpus uteri. Status nach Radiumbestrahlung. Pyometra. Hypernephrom der rechten Niere. Narben im rechten Leberlappen.

Allgemeinbefund: Mittelgroße weibliche Leiche in übermäßig gutem Ernährungszustand.

Organbefund: Milz 330 g schwer. Kapsel nicht verdickt, von bläulichroter Farbe. Auf der Schnittfläche sind die Follikel schwer, die Trabekel deutlich zu erkennen. Die schwarzrote Pulpa ist etwas weich und läßt sich in geringer Menge mit dem Messerrücken abstreifen.

Leber 2330 g schwer. Farbe blaß graublau. Rechter und linker Leberlappen sind durch eine breite Furche, innerhalb deren Bereich die Leber nur 2,5 cm dick ist, von einander geschieden. Oberfläche großenteils glatt, an der Unterfläche des rechten Lappens nahe dem Lobus quadratus, auffallend stark gehöckert. Weißliche, tief eingezogene Partien wechseln an dieser Stelle mit knollig vorspringenden Abschnitten von Lebergewebe. Auf der Schnittfläche sieht man tief ins Lebergewebe reichende, weißlich sehnige, narbenartig derbe Stränge, die verschieden große Parenchymteile von einander trennen, und zu einem groblappigen Bau führen. In den übrigen Partien zeigt die Leber gut erkennbare Läppchenzeichnung und hellrötlichbraune Farbe.

Mikroskopischer Befund der Leber.

Linker Lappen.

H.-E.: Die Acini sind nicht deutlich gegen einander abgegrenzt. Die Kapillaren sind in den weitaus meisten Partien, wenn auch nicht hochgradig, erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Auch die Zentralvenen sind oft etwas erweitert. Die Blutfüllung der Kapillaren ist in denjenigen Acinuspartien, die an die Glissonschen Dreiecke grenzen, nicht erhöht, — ohne daß jedoch eine strenge Gesetzmäßigkeit besteht. Das periportale Bindegewebe zeigt eine geringe Vermehrung: Es ziehen bisweilen schmale, von den Dreiecken ausgehende Bindegewebszüge zwischen die Acini.

Ein kleiner Prozentsatz der Leberzellen ist verfettet.

Die Größe der Leberzellbalken und der Einzelzellen ist vorwiegend normal. Kleine und atrophische Zellen treten teils vereinzelt neben normal großen, in anderen Partien gehäuft auf. Diese Partien haben eine wahllose Lokalisation.

Andererseits sind Bezirke mit großen Leberzellen und Zellbalken nicht selten. Und zwar sind alle Zwischenstufen zwischen großen, noch durchaus normalen, und hypertrophischen Zellen zu finden. Die Breite großer Zellbalken wird vorwiegend durch große Zellen, seltener durch das Nebeneinanderliegen zweier normal großer Zellen bedingt. Die Partien großer und hypertrophischer Zellen sind hauptsächlich, doch nicht ausschließlich, in der Umgebung der Glissonschen Dreiecke lokalisiert.

Ein geringes Überwiegen der Bezirke mit großen Zellen über die mit kleinen läßt sich feststellen.

Das Protaplasma der Leberzellen ist hell, wenig gekörnt. Die kleinen Zellen zeigen oft dunkleres Plasma. Ein erhöhter Gehalt an zweikernigen Zellen liegt in einigen Partien vor, in Partien vorwiegend normal großer Zellen. Die Kerne einer großen Anzahl von Leberzellen zeigen besonderes Verhalten: Die Kerne sind groß, oft nicht von rundlicher, sondern gezackter Begrenzung, die Kernmembran ist gefärbt, das Innere schwach oder nicht. Solche Kerne sind wahllos verstreut, in großen, kleinen und normal großen Zellen. Das Protoplasma ist nicht sichtbar verändert. In wenigen Zellen finden sich Kerntrümmer.

In einigen Partien zeigen die Kupfferschen Sternzellen eine geringe Ablösung von den Leberzellbalken.

Fettfärbung: (Das Präparat entstammt einem anderen Gewebsstückchen desselben Lappens): Es besteht eine deutlich wahrnehmbare — jedoch geringgradige — Bindegewebsvermehrung. Die Glissonschen Dreiecke sind verbreitert. Von ihnen aus strahlen kurze, breite, seltener schmale lange Bindegewebszüge zwischen und in die Acini. An den Enden dieser Züge findet sich oft eine feine Auffaserung, so daß das Bindegewebe eine kurze Strecke perizellulär weiterwuchert. Eine Abschnürung von Lebergewebsinseln tritt nirgends ein. Das Bindegewebe ist teilweise kleinzellig infiltriert. Gallengangswucherung ist gering.

Es besteht eine nicht hochgradige Verfettung des Leberparenchyms. Das Fett tritt vorwiegend in Form sehr großer Tropfen auf. Die Acinusperipherie ist bevorzugt, meist nicht in ganzem Umfang ergriffen; auch die zentrale und intermediäre Zone weist Verfettung auf.

Eisenreaktion: Der Allgemeinbefund ist derselbe wie in den fettgefärbten Präparaten.

Eine große Anzahl Kupfferscher Sternzellen gibt Eisenreaktion. Leberzellen eisenfrei.

Rechter Lappen.

H.-E.: Außerordentlich breite (schon makroskopisch sichtbare) mit der Leberkapsel in Verbindung stehende Bindegewebsstränge ziehen, sich verzweigend und verflechtend, und dabei wahllos kleinere und größere Partien Leberparenchyms umschließend, eine Strecke weit ins Innere der Leber. Diese Bindegewebsstränge sind bisweilen scharf, oft unscharf gegen das Lebergewebe begrenzt. Die unscharfe Begrenzung ist entweder durch eine Zone aufgelockerter Bindegewebsfasern bedingt, die parallel zu den Strängen ziehen und kleinere Leberzellkomplexe oder einzelne atrophische Leberzellen umspinnen. Oder es strahlen senkrecht zur Verlaufrichtung der breiten Züge Bindegewebsfasern, zum Teil perizellulär, ins Lebergewebe. An diesen Stellen weist das sonst zellarme Bindegewebe einen erhöhten Zellgehalt — Rundzellen — auf. — Die breiten Bindegewebsstränge enthalten Gallengänge und auffallend viele außerordentlich erweiterte, strotzend mit Blut gefüllte Kapillaren. — Schlankere, weiter ins Lebergewebe hineinziehende und auch wahllos Partien davon abschneidende Bindegewebszüge stehen mit den breiten Strängen in Verbindung. — In den übrigen Bezirken besteht eine nicht hochgradige Vermehrung des periportalen Bindegewebes: Die Glissonschen Dreiecke sind, wie im linken Leberlappen, verdickt und verlängert. Eine Inselbildung tritt nicht auf. Eine Vermehrung des perizellulären Bindegewebes fällt in einigen von den breiten Bindegewebssträngen abgeschlossenen Leberpartien auf, wo die atrophischen Leberzellen völlig voneinander isoliert liegen.

Der Blutgehalt ist derselbe wie im linken Lappen.

Das Bild ist in Bezug auf die Zellgrößen und ihr relatives Verhalten ähnlich wie im linken Lappen, nur läßt ein leichtes Überwiegen der hypertrophischen über die atrophischen Partien sich nicht feststellen. Die Kern-

veränderungen sind dieselben wie im linken Lappen. Viele Zellen haben zwei Kerne.

Die Partien, in denen eine Lösung der nicht vergrößerten Kupfferschen Sternzellen vorliegt, — die Kapillaren haben dort breitere helle Säume (Dissé sche Spalträume) —, sind ausgedehnter als im linken Lappen.

Fettfärbung: Die Verfettung zeigt dieselben Ausmaße, dieselbe Anordnung wie im linken Lappen.

Eisenreaktion: Eine große Anzahl Kupfferscher Sternzellen gibt Eisenreaktion. Leberzellen eisenfrei.

Beurteilung des mikroskopischen Befundes.

Die außerordentlich breiten Bindegewebsstränge im rechten Leberlappen sind als narbige Ausheilungsprodukte eines lokalen Leberparenchymverlustes anzusehen. Eine Aetiologie dieses Parenchymverlustes ist nicht ersichtlich. (Lues?).

In allen Präparaten findet sich eine Vermehrung des periportalen Bindegewebes. Sie ist in verschiedenen Schnitten, sogar desselben Lappens, verschieden weit fortgeschritten, immer jedoch geringgradig. Auch von den Narben des rechten Lappens ausgehend findet Bindegewebswucherung statt. Es liegt eine geringe Leberzirrhose, mit vorwiegend interlobulärer Bindegewebsvermehrung vor, jedoch ohne Inselbildung. In ganz geringen, von den breiten Narben umschlossenen Parenchymteilen besteht perizelluläre Bindegewebswucherung.

Die Veränderungen einer großen Anzahl von Leberzellkernen sind, da sich diese Veränderungen nie an Kernen anderer Zellarten finden, nicht als Kunstprodukte aufzufassen. Ob sie intravital enstanden sind, als Kernschädigung im Sinne einer Vakuolisierung mit Kernwandhyperchromasie, ist nicht klar zu entscheiden. Wenn sie als intravital entstanden zu deuten sind, könnte die Schädigung auf das zirrhoseerzeugende Gift zurückgeführt werden, wobei jedoch zu bedenken ist, daß derartig diffuse Zellschädigungen bei Zirrhose wohl kaum gesehen wurden. Oder sie wäre auf eine Intoxikation anderen Ursprungs zurückzuführen. Laut Krankengeschichte zeigte die Patientin Zeichen einer Allgemeinintoxikation, als deren Quelle die bestehende Pyometra angesehen wurde. Andrerseits lag eine chronisch rekurrierende Endokarditis vor. *Luethy* weist darauf hin, daß bei Endokarditis sich häufig Nekrose von Leberzellen, und zwar in sehr wechselndem Ausmaß, findet. Allerdings fand er zentrale Nekrose, während in diesem Falle eine diffus verstreute Kernschädigung vorliegt. *Luethy* spricht sogar von der Möglichkeit einer nachfolgenden Zirrhose, so daß dann im vorliegenden Fall die zellschädigende und die zirrhoseerzeugende Noxe wieder ein und dieselbe wäre.

Lokale Atrophien und Hypertrophien, wie sie sich in allen Präparaten finden, werden bei Zirrhose häufig beobachtet. — Die hypertrophischen Stellen sind als Kompensation gegenüber den atrophischen Stellen aufzufassen. Dafür spricht, daß die atrophischen Partien vorwiegend in zentralen, die hypertropischen in peripheren Teilen der Acini lokalisiert sind. Wenn die Atrophien nicht überwiegen, im linken Leberlappen sogar

etwas geringer sind als die Hypertrophien, so ist zu bedenken, daß die noch geringe Zirrhose sich in einer Leber entwickelte, die sehr wohl Partien kompensatorischer Hypertrophie aufgewiesen haben mag. Denn die Narben im rechten Lappen deuten mit Sicherheit, die Furche zwischen den beiden Lappen, innerhalb deren Bereich die Leber nur 2.5 cm dick ist, mit Wahrscheinlichkeit auf stattgehabten Parenchymverlust.

Ob das häufige Vorkommen zweikerniger Leberzellen als Zeichen einer lebhaften Zellregeneration, — eine Ansicht, die von *Staemmler* geäußert ist —, oder als Zeichen gesteigerter funktioneller Leistung aufzufassen ist, — wie es *Roeßle* annimmt —, läßt sich nicht entscheiden.

Die — vor allem im rechten Leberlappen deutliche — Lösung der Kupfferschen Sternzellen vom Leberzellbalken wird von *Roeßle* als bei Zirrhose häufig zu beobachten beschrieben.

Die erweiterten Leberkapillaren zeigen einen ziemlich erhöhten Blutgehalt. Makroskopisch jedoch ist ein wesentlich erhöhter Blutgehalt des Organs nicht angegeben. Zeichen einer Stauungsatrophie finden sich nicht, auch nicht sogenannte Stauungsstraßen.

Der Eisengehalt der Sternzellen als Ausdruck einer Störung des Eisen- bzw. Hämoglobinstoffwechsels kann auf allgemeine Ursachen (Krebskachexie, Lues?) zurückgeführt werden. Die Verfettung ist mäßig.

Epikrise.

Es handelt sich um die Leber einer mittelgroßen weiblichen Leiche in übermäßig gutem Ernährungszustand. Das Gewicht von 2330 g übersteigt das für diese Frau bei Zugrundelegung eines prozentualen Lebergewichtes von 2,5% des Gesamtgewichtes und der Annahme eines Gesamtgewichts von 80 kg als normal anzunehmende Lebergewicht von 1900 bis 2000 g um 350 bis 450 g. Diese Erhöhung läßt sich durch die Kombination von mäßiger Verfettung, geringer Bindegewebsvermehrung und Erhöhung des Blutgehalts wohl erklären.

Das geringe Überwiegen hypertrophischer Partien über atrophische im linken Lappen ist Zeichen einer kompensatorischen Hypertrophie.

Eine Vermehrung des Gesamtleberparenchyms ist nicht anzunehmen.

Vierter Fall.

Sektionsnummer: 407/33. Geschlecht: weiblich. Alter: 56 Jahre.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Anamnese bietet nichts Wesentliches. Krankheitsverlauf: 14 Tage ante exitum stellt sich schlechtes Befinden ein. Spannung im rechten Oberbauch. Nach 8 Tagen zunehmender Ikterus und Zunehmen der Krankheitserscheinung. 4 Tage ante exitum tritt Coma ein. Blutungen. Palpatorisch nachweisbare Lebervergrößerung.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

Klinische Diagnose: Ikterus gravis nach Ikterus catarrhalis. Beginnende Leberatrophie. Blutungen. Bronchopneumonie.

Anatomische Diagnose: Hypertrophische Leberzirrhose. Milzschwellung mäßigen Grades. Hochgradiger allgemeiner Ikterus. Aszites (2500 ccm). Blutungen in zahlreiche Schleimhäute. Braune Atrophie des Herzens.

Allgemeinbefund: Große weibliche Leiche in gutem Ernährungszustand. Haut und Skleren von dunkelzitronengelber Farbe. Keine Oedeme.

Organbefund: Herzbeutel enthält etwa 30 ccm klarer dunkelgelber Flüssigkeit. Innenfläche glatt, spiegelnd. Herz: Myokard von auffallend brauner Farbe.

Bauchhöhle: Nach Eröffnung entleeren sich etwa 2500 ccm einer durchschimmernden, etwas getrübten, bräunlichen, mit gallertigen Flocken durchsetzten Flüssigkeit. Die Leber überragt den Rippenbogen in der Medioklavikularlinie um beinahe Handbreite. Im übrigen regelrechter Situs.

Milz: Größe 13×8×5 cm. Gewicht 250 g. Kapsel glatt, von graubraungrünlicher Farbe, etwas verdickt. Auf der Schnittfläche von dunkelroter Farbe. Deutliche Trabekelzeichnung, Follikel schwer zu erkennen. Sehr fest. Konsistenz eigentümlich zäh.

Leber: 30×26×9 cm. Gewicht 3500 g. Oberfläche größtenteils glatt, über der Konvexität des linken Lappens feine Höcker. Farbe bräunlich-oliv. Man sieht überall feinste gelbliche Flecke und girlandenartige Züge dicht unter der Kapsel. Daneben zahlreiche bläulichrote punktförmige Herde. Beim Einschneiden knirscht das Messer. Auf der Schnittfläche macht das Gewebe einen leicht gekörnten Eindruck. Die Läppchenzeichnung ist scheinbar noch vorhanden. Farbe graugrünlich mit zahlreichen bis doppeltstecknadelkopfgroßen gelblichen Herden. Außerdem finden sich größere unregelmäßige Herde, in deren Bereich von einer Läppchenzeichnung nichts mehr zu erkennen ist und in einem derben olivgrünen Gewebe zahlreiche punktförmige bläulichrote Flecken sichtbar sind.

Gallenblase klein, Wand nicht verdickt. Sehr zähe, fadenziehende olivgrüne Galle. Gallengänge durchgängig. Intrahepatische Gallenwege von gewöhnlicher Weite. Gefäße in der Leberpforte o. B.

Pankreas: An der Oberfläche zahlreiche, im Innern einige unregelmäßige gelblichweiße kalkspritzerartige Herde, die von talgartiger Konsistenz sind. Sonst o. B.

Mikroskopischer Befund der Leber.

H.-E.: Der Läppchenbau ist gänzlich aufgehoben, es herrscht vollkommene Regellosigkeit des Aufbaus. Das Bindegewebe ist außerordentlich stark vermehrt. Die Leberzellen liegen vorwiegend in kleinen Komplexen von wenigen Zellen, teils einzeln durch Bindegewebszüge von einander getrennt. Doch finden sich auch längere Leberzellbalken. Kleine Bezirke, die eine deutliche Bindegewebsvermehrung nicht zeigen, kommen nur in äußerst geringer Zahl vor. Das perizelluläre Bindegewebe zeigt verschiedene Breite. Die die Zellen auseinanderdrängenden Züge sind teils so breit wie die Leberzellen selbst, teils schmaler. Aber auch breitere, flächenförmige oder strangförmige Bindegewebskomplexe finden sich, wahllos auftretend und diffus ausstrahlend. Auch diese breiteren Bindegewebspartien umschließen meist kleinste Leberzellkomplexe oder einzelne Leberzellen. Bisweilen sind sie diffus kleinzellig infiltriert.

In wenigen kleinen Bezirken sind die Kapillaren erweitert und stark mit Blut gefüllt.

Das Verhalten der Leberzellen ist wechselnd. Sie sind teils ganz isoliert, öfter zu kurzen Balkenstückchen angeordnet, bilden auch ungeordnete rundliche Komplexe oder längere Balken. Die Zellen enthalten zum Teil massenhaft schwarzbraune Pigmentkörnchen, seltener größere dunkle Tröpfchen. Verschieden ist auch die Größe der Leberzellen. Vorwiegend sind sie normal groß. Ein Teil, und zwar in gewissen Bezirken gehäuft, sonst diffus verstreut, ist atrophisch in allen Graden. Andrerseits finden sich, jedoch nicht häufig, sehr große Zellen. Schließlich kommen breite Bälkchenstücke vor, deren Breite durch das Aneinanderliegen mehrerer, meist zweier Zellen, bedingt ist. Diese sind auch als hypertrophisch aufzufassen. Ein Über-

wiegen atrophischer oder hypertrophischer Partien ist nicht festzustellen, ebensowenig ein gesetzmäßiges Verhalten dieser Partien in Bezug auf die Intensität der Bindegewebswucherung. Auch in den kleinen Bezirken ohne nachweisbare Bindegewebsvermehrung finden sich neben normalgroßen Zellen vereinzelt atrophische.

Die Färbbarkeit des Gewebes ist in einigen Bezirken wechselnd.

Panoptische Färbung: Die Art der Bindegewebswucherung ist dieselbe wie im H.-E.-Präparat. Doch tritt ihre Massigkeit noch eindringlicher in Erscheinung. Im ganzen überwiegt das Bindegewebe über das Lebergewebe. Besonders in der Nähe der Glissonschen Kapsel finden sich die Leberzellen gleichsam verloren in breiten Bindegewebsmassen. Im einzelnen ist das Verhältnis von Parenchym zu Mesenchym örtlich wechselnd. —

Auch die Leberzellen bieten im Prinzip dasselbe Bild wie im H.-E.-Präparat. Jedoch zeigt sich neben den vorwiegend normalgroßen Zellen — die sich auch in Partien hochgradigster Bindegewebswucherung finden — ein stärkeres Hervortreten kleiner und atrophischer Zellen gegenüber großen Zellen und hypertrophischen Zellkomplexen.

Fettfärbung: Es besteht eine knapp mittelstarke Verfettung. Das Fett tritt in Form kleiner, mittelgroßer, oft großer Tropfen auf, hat wahllose Anordnung. Fettröpfchen finden sich auch in der Umgebung verfetteter Parenchymbezirke frei im Bindegewebe liegend (Kunstprodukt?).

Eisenreaktion: Herdweise enthalten die Leberzellen — in verschieden starkem Ausmaß — körniges Eisenpigment. Die Kupfferschen Sternzellen sind vereinzelt diffus blaugefärbt.

Bindegewebsdarstellung (Färbung nach van Gieson): Die Bindegewebswucherung ist hochgradig, erscheint jedoch nicht in dem Ausmaße wie in den panoptisch gefärbten Präparaten. Das feinere Netzwerk des perizellulär wuchernden Bindegewebes verdichtet sich wahllos zu wieder ausstrahlenden Zügen und Flecken, die so ein weiteres grobmaschiges Netzwerk bilden. Kleine Partien ohne deutliche Bindegewebswucherung kommen wieder nur äußerst spärlich vor. An einigen umschriebenen kleinen Bezirken ist das Bindegewebe verdeckt von reichlicher Erythrozytenansammlung. Ob ihre Lagerung im Gewebe oder in den Kapillaren ist, läßt sich nicht entscheiden.

Bei den Leberzellen ist neben den vorwiegend normalgroßen Zellen ein Überwiegen atrophischer oder hypertrophischer Partien nicht ersichtlich.

Beurteilung des mikroskopischen Befundes.

Die in allen Präparaten hochgradige Bindegewebsvermehrung ist der Ausdruck einer hypertrophischen Leberzirrhose, und zwar von der Form, die *Roeßle* als hämangiotoxische Leberzirrhose bezeichnet hat. Daß das Bindegewebe in den panoptisch gefärbten Schnitten stärker in Erscheinung tritt als in den anderen Präparaten, mag durch den bei dieser Färbung scharfen Gegensatz der hellen Bindegewebspartien und der dunklen Leberzellen optisch bedingt sein.

Die Leberzellen sind größtenteils normalgroß. Ein genaues Abwägen der atrophischen gegen die hypertrophischen Bestandteile ist bei dem vor-

liegenden regellosen Aufbau schwer. Der Eindruck des Überwiegens hypertrophischer über atrophische Zellen besteht jedoch nirgends.

Die Verfettung ist mittelstark. (Bei Berücksichtigung der Tatsache, daß ungefähr nur die Hälfte des Gewebes aus Leberparenchym besteht.)

Die dunklen Schollen in einem Teil der Leberzellen sind Gallepigment, deren Auftreten in den Leberzellen auf den schweren Ikterus zurückzuführen ist.

Der Eisengehalt der Sternzellen ist gering. Für das herdförmige Auftreten von Eisenpigment in den Leberzellen ist ein besonderer Grund nicht ersichtlich.

Zeichen eines erhöhten Blutgehalts des Organs liegen nicht vor.

Epikrise.

Es handelt sich um die Leber einer großen weiblichen Leiche in gutem Ernährungszustand. Bei Annahme eines Gesamtgewichts von 75 kg und eines prozentualen Lebergewichtes von 2,5% wäre ca. 1900 g das normale Gewicht der Leber. Die mittelmäßige Verfettung ist für die Gewichtsvermehrung von ungefähr 1600 g ohne höhere Bedeutung. Die Bindegewebsvermehrung ist indes so hochgradig, daß sich die Gewichtsvermehrung nur durch sie wohl erklären läßt; denn die Masse des Bindegewebes ist der Masse des Leberparenchyms sicher gleich. Auch läßt sich nirgends neben den meist normal große Leberzellen ein Überwiegen hypertrophischer Leberzellen über atrophische nachweisen.

Die Berechtigung, eine Hypertrophie des Leberparenchyms als Teilursache der Lebervergrößerung anzunehmen, besteht nicht.

Fünfter Fall.

Sektionsnummer: 243/33. Geschlecht: weiblich. Alter: 37 Jahre.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Seit drei Jahren zunehmende Verstärkung der Regelblutung. Im letzten Halbjahr Gewichtsverlust von ca. 8 kg. Organbefund o. B. Keine Milz- und Leberschwellung. Gewicht: 71,5 kg. Leukozytenzahl: 9100. Hgb. 100%. Totalexstirpation des inneren Genitales. Auftreten einer Bronchopneumonie, deren wiederholte Atacken zu einem septischen Zustand und zum Exitus führten. Keine Veränderung des Blutbildes im Sinne einer Leukämie.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

Klinische Diagnose: Rezidivierende Endometritis. Lungeninfarkte. Emmetriß links und parametrale Narbe Erosio.

Anatomische Diagnose. Status nach Laparotomie und Totalexstirpation des inneren Genitales. Ausgedehnte konfluierende Bronchopneumonie der rechten Lunge. Hochgradige weiche Milzschwellung. Leberschwellung. Schwellung der pankreatischen und gastrischen Lymphknoten. Graurotes Knochenmark im Femur. Frische verruköse Endokarditis der Mitralis. Multiple Milzinfarkte.

Mikroskopisch: Leber: Diffus ausgebreitete intraazinöse Zellinfiltration. Die Zellen zeigen z. T. den Charakter von Myelozyten, z. T. von polymorphkernigen Leukozyten. Infolge fortgeschrittener Autolyse ist die Färbbarkeit stellenweise mangelhaft.

Milz: Ausgedehnte Nekrosen, an anderen Stellen der Pulpa zahlreiche Myeloziten, außerdem auffallend zahlreiche Knochenmarksriesenzellen.

Gastrischer Lymphknoten: Der gewöhnliche Bau vollkommen gestört. Neben spärlichen Lymphozyten finden sich in dem Retikulum massenhaft Myelozyten.

Knochenmark: Außerordentlich zellreich. Neben auffallend zahlreichen Knochenmarksriesenzellen vorwiegend Myelozyten und polymorphkernige Leukozyten. Ferner auch Myeloblasten.

Epikrise: Es handelt sich zweifelhaft um eine myeloische Leukämie. Die große Weichheit der Milz ist zurückzuführen auf sehr zahlreiche Nekrosen.

Allgemeinbefund: Mittelgroße weibliche Leiche von schlankem Körperbau und leidlich gutem Ernährungszustand.

Organbefund: Milz an zahlreichen Stellen mit der Umgebung locker verwachsen. Gewicht 1375 g. Maße 24×12×4 cm. Konsistenz sehr weich, zerfließlich. Am oberen Pol sowie an der konvexen Seite je ein sich derb anfühlender infarzierter Bezirk. Auf der Schnittfläche ist eine Zeichnung nicht zu erkennen, die Pulpa fließt buchstäblich aus der Schnittfläche aus. Die Farbe der Schnittfläche ist blaß graurot, etwas weißlich; Milzgefäße unverändert.

In der Umgebung des Pankreas nahe der kleinen Kurvatur des Magens mehrere beträchtlich vergrößerte Lymphknoten von blaß graugelblicher Farbe und sehr weicher Konsistenz.

Leber beträchtlich vergrößert. Oberfläche glatt. Gewicht 2640 g. Auf der Schnittfläche erscheint die Läppchenzeichnung wenig deutlich hervortretend, sonst regelrecht. Farbe der Schnittfläche blaugraurot.

Darm: Lymphatische Apparate und mesenteriale Lymphknoten nicht geschwollen.

Mikroskopischer Befund der Leber.

H.-E.: Die Läppchenzeichnung ist undeutlich.

Die Färbbarkeit des Gewebes ist wechselnd, in einigen größeren Partien gering (postmortale Veränderung).

Die Leberzellen sind teils von regelrechter Größe, teils — und das in sehr hohem Prozentsatz — klein und atrophisch. Der normale Zusammenhalt der Leberzellen mit den Sternzellen und der Leberzellen untereinander ist in einigen Bezirken hochgradig gestört, bisweilen vollkommen aufgehoben. Die Partien hochgradigster Dissoziation fallen mit denen hochgradigster Atrophie zusammen. Ein Teil der Kupfferschen Sternzellen ist geschwollen. Die normalgroßen Leberzellen zeigen fast durchweg auch normales Zellgefüge und Anordnung zu Zellbalken. Große Leberzellen und breite, aus mehreren nebeneinanderliegenden Zellen gebildete Bälkchen kommen wohl vor, treten an Bedeutung jedoch vollkommen zurück. Das Protoplasma der Leberzellen ist — soweit regelrecht gefärbt — hell und wenig gekörnt.

Die Kapillaren sind von normaler Weite, nur selten etwas erweitert. Sie enthalten neben roten Blutkörperchen eine recht beträchtliche Anzahl kernhaltiger Zellen. Diese erweisen sich zum großen Teil als polymorphkernige Leukozyten, zum geringeren Teil als Lymphozyten. Außerdem sind noch Zellformen mit rundem Kern, der größer als ein Lymphozytenkern und oft chromatinärmer ist, und breiterem Protoplasmasaum zu erkennen. Diese sind als Jugendform weißer Blutzellen anzusehen, eine genaue Klassifizierung ist nicht möglich, da keine Granulafärbung ausgeführt wurde. Doch handelt es sich aller sonstigen Anzeichen nach mit großer Wahrscheinlichkeit um Myelozyten. Auch Rundzellen mit kleinem Kern und breiten Plasmasaum finden sich. Vereinzelt Knochenmarksriesenzellen.

In den Partien, in denen das Kapillargefüge noch nicht durch die

Dissoziation gestört ist, lassen sich diese weißen Blutelemente nur intrakapillär, nie extrakapillär als Bildungsherde feststellen. In anderen Bezirken ist eine Unterscheidung unmöglich.

Das periportale Bindegewebe ist in beträchtlichem Ausmaße zellig infiltriert, jedoch nicht überall gleichmäßig. Einige Glissonsche Dreiecke sind frei von Infiltrationen. An den Infiltrationen beteiligen sich grundsätzlich dieselben Zellarten, die sich auch in den Kapillaren befinden. Doch treten die polymorphkernigen Leukozyten an Zahl sehr erheblich zurück, während einkernige Rundzellen vorherrschen. Spindelzellkerne sind zahlreich.

Eine geringe Bindegewebsvermehrung ist festzustellen.

Der Blutgehalt der Leber ist nicht erhöht. Das Parenchym zeigt an wenigen Stellen Zeichen einer geringgradigen Verfettung.

Eine besondere Größe der Acini ist nicht zu konstatieren.

Bindegewebsdarstellung:

(Azankernfärbung): Es zeigt sich eine geringgradige Vermehrung des periportalen Bindegewebes.

(Azankernfärbung des trypsinverdauten Präparates): Die Bindegewebsvermehrung erscheint geringer als im einfachen azangefärbten Präparat.

Eisenreaktion: Kein Eisen.

Beurteilung des mikroskopischen Befundes.

Die Infiltrationen des periportalen Bindegewebes, der erhöhte Gehalt der Kapillaren an weißen Blutzellen und das Auftreten unreifer Vorstufen sind, in Verbindung mit dem Befund anderer Organe, als Zeichen einer Myelose anzusehen. Wenn auch die Krankengeschichte ein aleukämisches Blutbild angibt, so ist es jedenfalls noch ante exitum in die leukämische Phase übergetreten. Die Vermehrung der weißen Blutelemente ist nicht sehr hochgradig.

Das Leberparenchym zeigt eine Atrophie eines beträchtlichen Teils der Leberzellen, die sich mit einer oft sehr erheblichen Dissoziation des Gewebes kombiniert. Die Atrophie ist nicht als Druckatrophie infolge übermäßiger Füllung der Kapillaren mit weißen Blutzellen aufzufassen, da die Kapillaren von regelrechter Weite sind und auch die Vermehrung der weißen Blutzellen keine ausnehmend hochgradige ist. Atrophie, Dissoziation wie auch Schwellung eines Teiles der Kupfferschen Sternzellen sind wohl als Ausdruck einer Schädigung der Leber durch die Allgemeinerkrankung anzusehen. (Es bestand ein septischer Zustand, Bronchopneumonien, Endokarditis mit Milzinfarkten). Ob auch die geringe Bindegewebszunahme als Reaktion zu deuten ist — wie sie von *Dietrich* bei Allgemeininfekten beschrieben ist — mag dahingestellt bleiben.

Die Infiltrationen der Glissonschen Dreiecke können die beträchtliche Vergrößerung des Organs nicht erklären. Folglich müßte die Ursache der Organvergrößerung entweder in einer Vergrößerung des einzelnen Acinus — unbeschadet der Frage, ob diese Vergrößerung auf Zunahme des Parenchyms beruht oder ob andere Gründe (Verfettung, erhöhter Blutgehalt, Zellinfiltration u. a.) sie verursachen — zu suchen sein. Oder es müßte ein

einfaches homologes Wachstum des Organs ohne wesentliche Veränderung der histologischen Struktur vorliegen.

Nun läßt sich eine besondere Größe der Acini nicht feststellen. Erhöhter Blutgehalt des Organs besteht nicht. Die Verfettung ist von verschwindend geringem Ausmaß.

Die Einlagerung der weißen Blutzellen im periportalen Bindegewebe und ihr Auftreten in den Kapillaren ist nicht ausreichend, die Vergrößerung der Leber zu erklären. Es findet sich keine Vergrößerung der Acini, auch keine Hypertrophie der Leberzellen, — im Gegenteil vorwiegend eine Atrophie. Die Organvergrößerung muß daher mit auf ein Wachstum der Leber zurückgeführt werden.

Epikrise.

Es liegt ein Fall von myeloischer Leukämie vor. Es handelt sich um die Leber einer mittelgroßen weiblichen Leiche in leidlich gutem Ernährungszustand. Als Normalgewicht des Organs wären 1600 bis 1700 g anzunehmen. Das vorliegende Organ zeigt mit einem Gewicht von 2640 g eine Erhöhung über die Norm von ungefähr 900 bis 1000 g. Blutgehalt nicht vermehrt, Verfettung und Bindegewebevermehrung ohne Bedeutung. Die weißen Blutzellen im periportalen Gewebe und in den Kapillaren erscheinen keine ausreichende Ursache für die Gewichts- und Größenzunahme der Leber. Der mikroskopische Befund zeigt keine Hypertrophie der Leberzellen und keine Vergrößerung der Acini. — Es ist ein Wachstum der Leber und somit eine Leberhypertrophie neben den übrigen Leberveränderungen anzunehmen.

Sechster Fall.

Sektionsnummer: 39/34. Geschlecht: weiblich. Alter: 22 Jahre.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

Klinische Diagnose: Myeloische Leukämie (Leukanämie). Aufnahme in moribundem Zustand.

Anatomische Diagnose: Enorme Milz- und Leberschwellung. Leukämische Infiltration der Nieren. Verkalkte und verkreidete Lymphknoten im Mesenterium. Hochgradiges Lungenödem. Fettleber. Allgemeine Anämie.

Allgemeinbefund: Ziemlich große, schlank gebaute weibliche Leiche in herabgesetztem Ernährungszustand. Unterhautfettgewebe 1 bis 2 mm dick. Brust und Bauchmuskulatur gering ausgebildet.

Organbefund: Aus der Bauchhöhle lassen sich ungefähr 700 ccm einer wäßrigen, etwas getrübten gelblichen Flüssigkeit ausschöpfen. Der gesamte linke Bauchraum bis zur Medianlinie wird von der Milz eingenommen, die von der linken Zwerchfellkuppe bis zur Linea terminalis des Beckens hinabreicht. Die Leber reicht in der Medioklavikularlinie bis 16 cm unterhalb des Rippenbogens in die Bauchhöhle hinab.

Milz: Größe 32×18×10 cm. Gewicht 2625 g. Follikel und Trabekelzeichnung nicht zu erkennen.

Leber: Größe 31×27×12 cm. Gewicht 4450 g. Oberfläche glatt und spiegelnd, von blaß gelblichgrauer Farbe mit feinem rötlichen Netzwerk. Auf der Schnittfläche ist die Läppchenzeichnung deutlich; die Zentren sind blaß rot, während die peripheren Acinusateile weißlichgraugelblich und ziemlich breit erscheinen. Konsistenz der Leber fest.

Gallenblase o. B.

Niere von etwa normaler Größe. Am oberen Pol der rechten Niere mehrere etwa linsengroße, undeutlich begrenzte, flache, weißliche Herde.

Neben der Bauchaorta einige markigweiche, weißlichrötliche Lymphknoten.

Mikroskopischer Befund der Leber.

H.-E.: Die Präparate zeigen Partien, in denen die Färbbarkeit des Gewebes herabgesetzt und die Struktur verwaschen ist. (Postmortale Veränderung).

Die Acini erscheinen groß, sind unscharf gegen einander abgegrenzt und zeigen in ihren peripheren Abschnitten eine großtropfige Verfettung. Das Bindegewebe ist nicht vermehrt.

Die Acini weisen einen beträchtlichen Gehalt an Rundzellen auf Diese finden sich — soweit es sich in den Partien gut erhaltener Struktur nachweisen läßt — in den Kapillaren. Die Stärke des Zellgehalts der Kapillaren ist in den verschiedenen Bezirken wechselnd, teils nicht sehr bedeutend, meist beträchtlich, teils erscheinen die etwas erweiterten Kapillaren wie vollgestopft mit Rundzellen. Die Verteilung solcher Bezirke verschieden starken Zellgehalts ist unsystematisch.

Die Zellen haben vorwiegend große runde Kerne und wechselnd breiten Plasmasaum. Sie sind, dem Gesamtbild entsprechend, als Zellen des myeloischen Systems anzusehen. Daneben finden sich in geringerer Zahl Lymphozyten, während polymarphkernige Leukozyten mehr in den Hintergrund treten.

Die Glissonschen Dreiecke sind nicht infiltriert.

Die Größe der Leberzellen ist durchweg normal, nur in wenigen Bezirken sind sie etwas klein. Die Kupfferschen Sternzellen zeigen keine Besonderheiten.

Eisenreaktion: Ein großer Teil der Kupfferschen Sternzellen enthält Eisenpigment.

Beurteilung des mikroskopischen Befundes.

Es handelt sich um eine Myelose.

Die Leber zeigt eine mittelstarke periphere Verfettung.

Die Größe der Leberzellen ist im wesentlichen normal — soweit die Unversehrtheit der Struktur die Beurteilung zuläßt. Nur in wenigen Bezirken ist eine geringe Atrophie nachzuweisen. Das Bindegewebe ist nicht vermehrt, nicht infiltriert.

Die Acini sind groß. Ihre Größe mag durch die periphere großtropfige Verfettung wie auch durch eine teilweise bestehende Kapillarerweiterung bedingt sein.

Die Infiltration des Gewebes mit myeloischen Zellen, die in einzelnen Bezirken wechseln, im ganzen nicht unbeträchtlich ist, scheint nicht genügend, die hochgradige Lebervergrößerung zu erklären, — auch nicht unter Berücksichtigung der Leberverfettung.

Denn das Gewicht von ca. 4500 g übersteigt das Gewicht einer normalen Leber ganz erheblich, selbst das einer mittelmäßig verfetteten Leber noch um über das Doppelte. Es müßten also die myeloischen Zellen dem ursprünglichen Lebergewebe an Masse mindestens das Gleichgewicht halten,

ja sogar es noch übertreffen, um durch ihr Auftreten allein die Lebervergrößerung zu erklären.

Ein solches Verhalten, ein so starkes Auftreten myeloischer Zellen läßt sich nun keineswegs zeigen. — Es ist daher auch eine Vermehrung des Lebergewebes anzunehmen, die, da Zeichen einer Hypertrophie der Leberzellen fehlen, und die Größe der Acini nicht auf Leberzellhyperplasie zurückzuführen ist, durch einfaches Leberwachstum bedingt sein muß.

Es ließe sich einwenden, daß eine Gewichtszunahme nicht mit der gleichen Volumzunahme einherzugehen braucht, also eine Verdoppelung des Lebergewichts nicht auch von einer Verdoppelung ihres Volumens begleitet zu sein braucht. sich daher auch im mikroskopischen Bild nicht das oben geforderte Gleichgewicht zwischen myeloischen Zellen und Lebergewebe finden muß.

Nur muß dann ein höheres spezifisches Gewicht des myeloischen Gewebes gegenüber dem Lebergewebe angenommen werden, das sich wiederum aus dem verschiedenen Verhältnis von Kern zu Protoplasma ableiten ließe. Danach wäre die Kernsubstanz relativ schwerer als das Protoplasma, und das myeloische Gewebe mit seinem relativ hohen Gehalt an Kernsubstanz fähig, Gewichtsvermehrung der Leber hervorzurufen, die die Volumzunahme übertrifft.

Dieser Einwand ist jedoch unbewiesen. Da nun im vorliegenden Falle tatsächlich auch eine starke Volumvergrößerung besteht, — ganz exakt läßt sich diese Frage nur durch direkte Volumbestimmung, nicht allein durch Messung des Längen-, Breiten- und Tiefendurchmessers entscheiden —, so besteht doch die Berechtigung, ein Wachstum der Leber mit für die Lebervergrößerung verantwortlich zu machen.

Epikrise.

Es liegt ein Fall von myeloischer Leukämie vor. Es handelt sich um die Leber einer ziemlich großen, schlank gebauten weiblichen Leiche in herabgesetztem Ernährungszustand. Als normales Gewicht des Organs wären ca. 1700 g anzunehmen, das sich unter Berücksichtigung der Verfettung etwas erhöhen würde. Selbst wenn das Gewicht der verfetteten Leber auf 2100 g angesetzt wird, übersteigt das tatsächliche Gewicht von 4450 g das als angemessen angenommene noch um über das Doppelte. Diese Vermehrung zu erklären, reichen nach dem mikroskopischen Befunde die myeloischen Infiltrationen nicht aus.

Hypertrophie der Leberzellen läßt sich nicht nachweisen. Es ist ein Wachstum der Leber als Teilursache der Lebervergrößerung anzunehmen.

Siebenter Fall.

Sektionsnummer: 136/33. Geschlecht: männlich. Alter: 48 Jahre.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Die Anamnese ergibt, daß der Patient längere Zeit an Malaria gelitten hat. In den letzten Jahren mehrfach plötzliches Auftreten eines Ikterus, ohne Schmerzen. Seit einigen Jahren besteht Diabetes. 14 Tage vor dem Exitus unter Schüttelfrost plötzliche Gelbsucht und Übelbefinden. Die Schwere der Erscheinungen zu-

nehmend. Leichte Bewußtseinstrübungen. Keine Druckschmerzhaftigkeit im Abdomen. Leber stark vergrößert (unterer Leberrand handbreit unter dem Rippenbogen). Milzdämpfung erheblich vergrößert. Starke Blutungen aus der Nase. Blutkultur ergibt Bakterium coli.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

Klinische Diagnose: Colisepsis. Partielle Leberatrophie.

Anatomische Diagnose: Leberzirrhose mit Vergrößerung der Leber. Gallensteine. Beträchtliche Milzschwellung. Allgemeiner hochgradiger Ikterus. Geringfügige verruköse Endokarditis der Mitralis. Thrombose einiger intrahepatischer Pfortaderäste. Zahlreiche Blutungen in der Pleura beider Lungen, im Epikard und in der Schleimhaut der Nierenbecken. Vereinzelte kleine Blutungen in der äußeren Haut und der Schleimhaut der Harnblase.

Allgemeinbefund: Ziemlich große männliche Leiche von kräftigem Körperbau und gutem Ernährungszustand. Haut intensiv zitronengelb verfärbt, fast etwas bräunlich. In der Haut der Schultern und des Oberarms punktförmige Blutungen. Unterhautfettgewebe reichlich entwickelt, ebenfalls dunkelbraun. Muskulatur gut entwickelt.

Organbefund: Oesophagus: Im Unterabschnitt varikös erweiterte und geschlängelte Venen.

Bauchhöhle: In den abhängigen Partien nur wenige ccm einer leicht getrübten, gelblichen Flüssigkeit. Der untere Rand des Netzes ist mit der vorderen Bauchwand verwachsen; desgleichen sind einige Dünndarmschlingen untereinander und mit der vorderen Bauchwand verwachsen. Bauchfell glatt und spiegelnd.

Milz: 1025 g. Kapsel im allgemeinen zart, stellenweise fibrinöse Auflagerungen. Maße: 24×14×6,5 cm. Auf der Schnittfläche Zeichnung deutlich. Pulpa teils dunkel-, teils blaßrot, nicht abstreifbar.

Pankreas o. B.

Gallenblase von gewöhnlicher Weite, Wandung nicht verdickt. In der Gallenblase blaßgoldgelbe fadenziehende, deutlich getrübte Galle und einige wenige unregelmäßig geformt, schwärzliche Konkremente von Kleinerbsen- bis Haselnußgröße.

Größere Gallenwege prall gefüllt mit Galle, sonst o. B.

Leber: Gewicht 3110 g. Masse: 30×24×9 cm. Rechter Lappen 19 cm, linker 11 cm. An der Oberfläche ist eine etwas ungleichmäßige geringe Granulierung zu erkennen. Dieselbe ist verschieden stark ausgeprägt, besonders deutliches Hervortreten am unteren Teil des rechten Lappens in der Nähe der Gallenblase. Die Kapsel ist stellenweise fibrös verdickt. An zahlreichen Stellen bestehen Verwachsungen zwischen rechtem Leberlappen und Zwerchfell. Auf der Schnittfläche ist ebenfalls eine feine Granulierung wahrzunehmen, stellenweise besteht die für Leberzirrhose charakteristische Inselbildung, besonders in den dorsal gelegenen Abschnitten des rechten Lappens. Ferner auch in der Nähe des unteren Randes des rechten Lappens in der Nähe der Gallenblase. An anderen Stellen ist die Zeichnung des Parenchyms verwaschen. Die Farbe ist gelblichbräunlich, stellenweise etwas grünlich. In den intrahepatischen Gallenwegen, die ziemlich weit erscheinen, findet sich etwas trübe, dünnflüssige fadenziehende Galle. Pfortaderäste makroskopisch unverändert, in einigen Lebervenenästen an der Wand haftende, leicht zerfallende Gerinnsel.

Mikroskopischer Befund der Leber.

H.-E.: In den verschiedenen Präparaten finden sich verschiedene Bilder.

I.: Der normale Läppchenbau ist aufgehoben. Es besteht eine Bindegewebsvermehrung mittleren Grades.

Das Bindegewebe zeigt keine annuläre Anordnung. Es finden sich, wahllos gerichtet und ungeordnet, breitere und schmälere, strangförmig lange

und oft kurze, auch fleckenförmige Bindegewebspartien. Diese sind selten scharf gegen das Leberparenchym begrenzt, sondern perizellulär wuchernd strahlen von ihnen ausgehend feine Bindegewebszüge auf kurze Strecke ins angrenzende Gewebe ein. Die Verlaufsrichtung der breiteren Stränge fortsetzend, ziehen perizelluläre Faserzüge oft längere Strecken ins Gewebe hinein. Eine allgemeine, diffuse, von den sogenannten interlobulären Zügen weitgehend unabhängige perizelluläre Bindegewebeswucherung findet sich nicht. Lokal läßt sie sich in ganz kleinen Bezirken, in geringem Ausmaß, nachweisen.

Die Bindegewebsstränge zeigen teils einen normalen Zellgehalt, teils sind sie diffus oder umschrieben lymphozytär infiltriert. Es besteht eine mäßige Gallengangswucherung.

Der Aufbau der Leberzellen zu Zellbalken ist wechselnd. In den an die breiteren Bindegewebszüge grenzenden Partien finden sich regelrechte Bälkchen. In weiter entfernt gelegenen Bezirken ist eine Anordnung der Zellen zu normal gerichteten, regulär gebildeten Bälkchen nicht vorhanden. Die Größe der Zellen ist weitaus vorwiegend normal. Kleine und atrophische Zellen lassen sich einzeln verstreut, in kleinen Bezirken besonders ungeordneten Aufbaus auch gehäuft konstatieren. Demgegenüber sind die regelrecht angeordneten Bälkchen in der Umgebung des periportalen Bindegewebes sehr breit und meist aus zwei nebeneinanderliegenden normalgroßen Zellen gebildet. Solch breite Zellbalken finden sich in geringer Zahl auch in den bindegewebsferneren Partien. Besonders große Zellen sind nur spärlich verstreut anzutreffen.

Die Leberzellen enthalten oft große Kerne. Das Protoplasma färbt sich intensiv. Bisweilen zeigen sich kleine, meist rundliche Bezirke von gelblichrötlicher Farbe, die eine verringerte bis aufgehobene Färbbarket der im Vergleich zu den übrigen Leberzellkernen kleinen Kerne aufweisen. Selten enthalten hier die Zellen Kerntrümmer oder entrundete Kerne.

Eine Dissoziation besteht in einigen kleinen Bezirken, vorwiegend an Stellen mit kleinen und atrophischen Leberzellen. Im großen ganzen ist der Zusammenhalt mesenchymaler und parenchymaler Bestandteile regelrecht. Eine beträchtliche Anzahl vergrößerter Kupfferscher Sternzellen enthält kleine dunkelbraunschwarze Körnchen und Tröpfchen. Diese finden sich auch im Endothel der im Bindegewebe verlaufenden Blutgefäße, in den Gefäßen und in dem Bindegewebe rings um diese Gefäße.

H.-E. II.: Das Bindegewebe hat zum Teil die bei H.-E. I beschriebene Anordnung. Doch zeigt sich in der Umgebung eines großen Gefäßes eine regelrechte annuläre Bindegewebsentwicklung mit Inselbildung. Auch hier ist das Bindegewebe nicht scharf gegen das Leberparenchym abgegrenzt. Daneben ist in den meisten übrigen Partien eine diffuse perizelluläre, vom periportalen Gewebe weitgehend unabhängige Bindegewebsentwicklung zu erkennen, die jedoch nicht hochgradig ist. Neben normalen Zellbalken — und -bälkchen kommen bisweilen Partien mit kleinen Leberzellen vor. In diesen Bezirken ist der Aufbau erheblich gestört.

Dagegen fallen — überwiegend — Bezirke außerordentlich breiter Zellbalken und Zellkomplexe auf. Vor allem wieder an der Grenze gegen

die Bindegewebsbezüge sind die Balken regelrecht angeordnet und durchweg aus zwei nebeneinander liegenden normalgroßen, seltener sogar besonders großen Zellen gebildet. Solche breite Zellbalken sind auch — ebenso wie vereinzelte große Zellen — in den bindegewebsferneren Partien zu beobachten.

Es überwiegt durchaus die Hypertrophie (Hyperplasie). Eine Dissoziation tritt nur selten, in Partien atrophischer Zellen, zutage. Sonst zeigen die Zellen dasselbe Verhalten wie Typ H.-E. I.

H.-E. III.: Paraffinschnitte, sowohl solche mit der Bindegewebsentwicklung des Typ H.-E. I wie des Typ H.-E. II zeigen besonderes Verhalten. Es liegt im allgemeinen eine hochgradigste Dissoziation vor. Die Zellen untereinander — Leberzellen, Sternzellen, Bindegewebszellen — und das Mesenchymgerüst haben jeden Zusammenhalt verloren. Die Einzelzellen sind oft völlig isoliert.

Nur in Partien besonders breiter Leberzellbalken ist das Gefüge einigermaßen gewahrt. Die Zellen, und zwar auch die mesenchymalen Zellarten, sind vorwiegend klein, auch die breiten Balken schmaler als in den anderen Präparaten. Die Leberzellen sind meist von unnatürlichen Formen, haben spitz ausgezogene Ecken und konkave Ränder. Es besteht der Eindruck, daß es sich bei diesen Erscheinungen großenteils um Kunstprodukte handelt.

Fettfärbung: Verfettung ist sehr gering. Das Fett bevorzugt die Bindegewebsgrenzbezirke des Parenchyms, ohne aber eine strengere Systematik zu zeigen. Das Fett tritt in Form kleinerer oder größerer Tröpfchen auf. Einige Sternzellen sind verfettet.

Eisenreaktion: Eine große Anzahl der vergrößerten Kupfferschen Sternzellen ist diffus eisenhaltig. Einige Leberzellen enthalten — in kleinen Bezirken — wenig körniges Eisenpigment.

Bindegewebsdarstellung (Azanfärbung des trypsinverdauten Präparates): Der Befund der H.-E.-Präparate tritt noch deutlicher zutage. Es liegt eine Bindegewebsvermehrung mittleren Grades vor. Dichtere Bindegewebszüge ziehen von einem Glissonschen Dreieck zum andern oder spangenförmig ins Gewebe. Bisweilen zeigt das Bindegewebe fleckenförmige Gestalt. Einige dieser Flecken liegen ohne Zusammenhang mit periportalem Gewebe im Parenchym. Neben den dichteren Zügen — auch ihre Verlaufsrichtung fortsetzend — zieht in mehr oder weniger Breite lockeres Bindegewebe, retikulär gebaut, das auch senkrecht zu den derberen Strängen verlaufend, sich nach kurzer Strecke im Parenchym verliert.

(Azanfärbung des einfachen Präparates): Der Bindegewebsbefund wird bestätigt. Die als Paraffinschnitte hergestellten Präparate zeigen in Bezug auf die zelligen Bestandteile das unter H.-E. III beschriebene Verhalten.

Beurteilung des mikroskopischen Befundes.

Die Bindegewebsvermehrung ist der Ausdruck einer Zirrhose. Die Art der Wucherung ist nicht ganz eindeutig zu bestimmen. Bei nur in kleinen Bezirken auftretender Inselbildung zeigt sich doch ein Überwiegen narbiger Stränge. Perizelluläre Wucherung liegt in einigen Partien weiter verbreitet,

in anderen nur spärlich, nirgends hochgradig, vor. In vielen Bezirken fehlt sie.

Es besteht eine geringgradige Verfettung. Zeichen erhöhten Blutgehalts fehlen.

Wenn auch die in den Paraffinschnitten so hochgradig in Erscheinung tretende Dissoziation wegen der anormalen Formveränderungen der Zellen großenteils als Kunstprodukt anzusehen ist, ist doch die in allen Schnitten ersichtliche Dissoziation der Bezirke mit atrophischen Zellen als intravital entstanden zu deuten. In den meisten Gebieten, so vor allem in denen mit breiten Zellbalken, ist das Gefüge von Parenchym und Mesenchym regelrecht.

Bei der Beurteilung der Zellgröße muß die in einigen Präparaten eingetretene artifizielle Schrumpfung berücksichtigt werden. Insgesamt überwiegen hypertrophische Partien über atrophische. Diese Hypertrophie stellt sich in Form oft außerordentlich breiter Zellbalken- und komplexe dar, die sich vorwiegend, keineswegs ausschließlich, in den an die Bindegewebszüge grenzenden Partien finden. Die breiten Balken werden durch zu zweit nebeneinanderliegende Zellen gebildet.

Ob diese Hypertrophie als Reaktion auf das zirrhoseerzeugende Gift oder als Überkompensation aufzufassen ist, oder ob die Zirrhose eine schon hypertrophische Leber ergriffen hat, läßt sich aus den Präparaten nicht ersehen.

Die Krankengeschichte sagt aus, daß chronische Malaria bestanden hat. Bei chronischer Malaria wurden schon nach *Ohrt* bisweilen große Lebern gefunden, bei denen er die Möglichkeit einer Leberhypertrophie erwog. Nach *Fischer* sind bei chronischer Malaria neben einer gewissen Vermehrung des periportalen Bindegewebes häufig hypertrophische und hyperplastische Prozesse der Leberzellen zu beobachten.

Es ist also durchaus möglich, daß im vorliegenden Fall die Zirrhose eine auf Grund der Malaria hypertrophische Leber ergriffen hat.

Der Meinungsstreit um die Malariazirrhose, um die Frage, ob die Malaria als eine Ursache der Leberzirrhose anzunehmen ist, ist noch nicht beendet. Bei Annahme einer durch Malaria bedingten Zirrhose in unserem Fall wäre also die Hypertrophie als der Zirrhose koordiniert anzusehen.

In den Sternzellen findet sich Malariapigment. Das neben dem die Sternzellen erfüllende in den Leberzellen vorkommende Eisenpigment zeigt eine Störung im Hämoglobinstoffwechsel an, die auf die bestehende Sepsis zurückgeführt werden mag.

Wenn auch gerade bei Malaria das Vorkommen von Pfortaderthrombose beschrieben ist, so ist doch die in diesem Fall bestehende frische eitrige Pfortaderthrombose eine Komplikation auf Grund der Colisepsis.

Die kleinen Partien mit abgeschwächter Kernfärbbarkeit sind als nekrobiotische Herde (Sepsis, hochgradiger Ikterus) anzusehen.

Epikrise.

Es handelt sich um die Leber einer ziemlich großen männlichen Leiche in gutem Ernährungszustand und mit gut entwickelter Muskulatur. Bei An-

nahme eines Gesamtgewichtes von 85 kg und eines prozentualen Lebergewichtes von 2,5% errechnet sich ein Lebernormalgewicht von ca. 2100 g. Das tatsächliche Lebergewicht von 3110 g übersteigt diese Norm um ungefähr 1000 g. Ein erhöhter Blutgehalt oder eine nennenswerte Verfettung liegt nicht vor. Zur Erklärung des Übergewichtes reicht die Bindegewebsvermehrung — bei Berücksichtigung auch des perizellulären Anteils — nicht aus. Neben den Bezirken mit normaler Leberzell- oder bälkchengröße überwiegen Partien hypertrophischer Bälkchen über atrophisches Gewebe. Es ist eine Leberhypertrophie anzunehmen. Es ist möglich, daß die Leberhypertrophie in einer chronischen Malaria ihre Ursache hat.

Eine Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse dieser sieben Fälle zeigt:

In vier Fällen liegt eine Leberparenchymvermehrung nicht vor. Als Ursache der Organvergrößerung findet sich bei ihnen:

1. Parenchymverfettung und hochgradige Rundzellinfiltration des periportalen Bindegewebes.
2. Trübe Schwellung.
3. Erhöhter Blutgehalt des Organs neben geringfügiger Bindegewebsvermehrung und mäßiger Verfettung.
4. Hochgradige Bindegewebsvermehrung.

In drei Fällen ist eine Vermehrung des Leberparenchyms anzunehmen. Die Leberhypertrophie ist in keinem Fall unkompliziert.

Einmal besteht zugleich eine Leberzirrhose und in Anamnese wie Befund Anzeichen einer chronischen Malaria, für welche sich auch in der Literatur Hinweise auf Lebervergrößerung wie auch auf hypertrophische und hyperplastische Prozesse der Leberzellen finden. Die Annahme, daß auch hier die Malaria die Ursache der Leberhypertrophie — vielleicht der Zirrhose ist, erscheint nicht unberechtigt.

Die Parenchymvermehrung ist fast völlig durch hyperplastische Prozesse bewerkstelligt, im Gegensatz zu den einfachen Hypertrophien und den kompensatorisch hypertrophischen Vorgängen, wo allgemein Hypertrophie der Einzelzelle beschrieben ist.

Eine Erklärung hierfür ist wohl darin zu suchen, daß einfache allgemeine wie auch kompensatorische lokale Hypertrophien auf einer erhöhten Beanspruchung der Zellen beruhen, die sich eben in einer Vergrößerung der Zellen auswirkt, während im vorliegenden Fall eine andere Ursache zur Hyperplasie geführt haben mag. Es mag eine Reizwucherung vorliegen, wobei jedoch die Frage nach den ursächlichen Zusammenhängen zwischen ihr und der Malaria wie der Zirrhose kaum zu klären sein wird.

Bei den beiden Fällen von Myelose zwingt der Befund zu der Annahme, daß eine Vermehrung des eigentlichen Lebergewebes vorliegen müsse. Denn das Auftreten myeloischen Gewebes in der Leber ist nicht beträchtlich genug, die hochgradige Organvergrößerung zu erklären, auch findet sich kein Anhalt, anderweitige Veränderungen für sie verantwortlich zu machen. Diese Vermehrung des Leberparenchyms ist, da sich mikrosko-

pisch weder Zeichen einer Leberzellhypertrophie noch -hyperplasie finden, als durch einfaches Leberwachstum bedingt anzusehen.

Da sich aus den Untersuchungsergebnissen zweier Fälle keine allgemeinen Regeln ableiten lassen, wäre eine an umfangreicherem Material vorgenommene Prüfung der Frage, ob die Lebervergrößerungen bei Leukämien stets mit einer Vermehrung des Leberparenchyms einhergehen, von Interesse. Insbesondere bei den höchsten Graden myeloischer Lebervrgrößerungen — es werden Lebern mit einem Gewicht von über 10 kg beschrieben — wird sich entscheiden lassen, ob eine Zunahme des Leberparenchyms vorliegt.

Daraus, daß unter den sieben Fällen fünf Frauen und nur zwei Männer eine große Leber aufweisen, lassen sich angesichts der geringen Zahl der Fälle und des verschiedenartigen Ursprungs der Organvergrößerung keine Folgerungen ziehen. Überhaupt lassen sich bei einer Zahl von sieben Fällen großer Lebern weitgehende Schlüsse auf das Vorkommen, die Bedingungen und Begleitumstände der Leberhypertrophie nicht ziehen. Große Lebern auf dem Sektionstisch sind an sich nicht häufig. Daß sich unter den untersuchten keine einfache allgemeine Leberhypertophie findet, stimmt mit den Angaben der Literatur, die sie als außerordentlich selten hinstellen, überein.

Zum Schluß möchte ich Herrn *Geh.-Rat Prof. Dr. Jores* für die Überlassung des Materials und für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen. Weiter bin ich Herrn *Geh.-Rat Prof. Dr. Anschütz*, Herrn *Prof. Dr. Schittenhelm* und Herrn *Prof. Dr. Schroeder* für die Überlassung der Krankengeschichten zu Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 19. Februar 1911 in Frankfurt am Main geboren als Sohn des Kaufmanns Eduard Lübbers, und seiner Ehefrau Dorette geb. Reher. Ich besuchte zwölf Jahre das Katharineum zu Lübeck. Ostern 1929 bestand ich auf der humanistischen Abteilung die Reifeprüfung. Zum Studium der Medizin ging ich nach Göttingen, wo ich im Juli 1931 das Physikum bestand. Während meiner sechs klinischen Semester besuchte ich die Universitäten Hamburg, Innsbruck und Kiel.

LITERATUR

Birch-Hirschfeld: Lehrbuch der path. Anat.
Fischer: Handbuch von Henke Lubarsch: Leber.
v. Gierke: Über Speicherungen und Speicherungskrankheiten. Med. Klinik 1931.
v. Gierke: Hepato-nephromegalia glykogenika. Ziegler, Beiträge 1929.
Gruber: Handbuch von Henke-Lubarsch: Leber.
Herxheimer und Thoelldte: Handbuch von Henke-Lubarsch: Leber.
Kettler: Die Rundzellanhäufung im periportalen Bindegewebe der Leber. Virchows Archiv 291.
Koch: Beiträge zur Morphologie der kompensat. Leberhypertrophie. Virchows Archiv 210.
De Leeuw: Über kompensat. Hypertrophie und Hyperplasie des Lebergewebes beim Menschen. Virchows Archiv 210.
Ohrt: Lehrbuch der path. Anat.
Roeßle: Handbuch von Henke - Lubarsch: Leber.
Roeßle: Die Leber bei Diabetes. Zentralblatt 1907.
Roeßle: Einiges über Metaplasie der Gitterfasern. Zentralblatt 1908.
Sternberg: Handbuch von Henke - Lubarsch: Blut.
Witte: Zur Kenntnis der hypertrophischen Leberzirrhose. Inaug.-Dissertation. Kiel 1934.

Druck: C. E. Binkenstein, Leipzig.